

神经保护剂在脑缺血再灌注损伤中的治疗机制及临床应用前景

于书欣

云南崇源生物科技有限公司, 中国·云南 昆明 650000

摘要: 脑缺血再灌注损伤是指在脑组织因血流中断发生缺血后, 在血流恢复过程中出现的继发性损伤, 主要涉及氧化应激、兴奋性毒性、炎症反应和细胞凋亡等多重病理过程。论文从神经保护剂的作用机制入手, 系统探讨其在调控自由基水平、抑制钙超载、调节神经炎症反应以及稳定线粒体功能等方面的作用, 并梳理当前临床研究与转化应用的进展, 旨在为脑缺血性疾病的综合治疗提供理论支持与实践启示。

关键词: 神经保护剂; 脑缺血再灌注; 氧化应激; 细胞凋亡; 临床应用

Therapeutic Mechanism and Clinical Application Prospect of Neuroprotective Agents in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury

Shuxin Yu

Yunnan Tangyuan Biotechnology Co., Ltd., Kunming, Yunnan, 650000, China

Abstract: Cerebral ischemia-reperfusion injury refers to the secondary damage that occurs during the restoration of blood flow after cerebral tissue ischemia due to blood flow interruption. It mainly involves multiple pathological processes such as oxidative stress, excitotoxicity, inflammatory response, and apoptosis. This paper starts from the mechanism of action of neuroprotective agents and systematically explores their roles in regulating free radical levels, inhibiting calcium overload, modulating neuroinflammatory responses, and stabilizing mitochondrial function. It also reviews the current progress in clinical research and translational applications, aiming to provide theoretical support and practical inspiration for the comprehensive treatment of cerebral ischemic diseases.

Keywords: neuroprotective agents; cerebral ischemia-reperfusion; oxidative stress; apoptosis; clinical application

0 前言

脑卒中, 尤其是缺血性脑卒中, 是全球范围内导致死亡和致残的主要原因之一。虽然血管再通治疗如静脉溶栓和机械取栓在恢复脑组织灌注方面取得显著疗效, 但再灌注本身可能加重原有脑组织损伤, 形成所谓的脑缺血再灌注损伤。此类损伤的发生与多种复杂机制相关, 包括活性氧生成、钙离子失衡、炎症反应激活、兴奋性神经毒性释放等。这些过程相互交织, 形成恶性循环, 严重影响治疗效果与患者预后。

1 脑缺血再灌注损伤的发病机制

1.1 氧化应激与自由基损伤

氧化应激是脑缺血再灌注损伤中最早被发现且在损伤发生发展中起关键作用的病理机制之一。缺血期间由于氧供应中断, 脑组织进入低氧状态, 各种代谢活动受抑。再灌注后, 随着血流恢复, 大量氧分子迅速涌入缺血区域, 导致细胞内外氧化还原平衡骤然失衡, 诱发氧化应激反应。

在这一过程中, 多个氧化酶系统被激活, 如黄嘌呤氧

化酶 (Xanthine oxidase)、NADPH 氧化酶、线粒体呼吸链等, 这些酶促反应会大量生成活性氧簇 (Reactive Oxygen Species, ROS)。ROS 主要包括超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢 (H_2O_2)、羟自由基 ($\cdot OH$) 等, 它们具有极强的化学反应活性, 能够非特异性地攻击细胞膜脂质、结构蛋白、酶类及核酸等多种生物大分子。

尤其是脂质过氧化反应, 会破坏细胞膜的磷脂双层, 形成丙二醛 (MDA)、4-羟基壬烯醛 (4-HNE) 等毒性产物, 进一步引发细胞凋亡与坏死。蛋白质被氧化后可能失去正常功能, 导致信号传导异常和细胞骨架崩解。DNA 氧化损伤则可能引发突变、染色体断裂及细胞周期紊乱。此外, ROS 还能够激活多条细胞内信号通路, 如 NF- κ B、MAPK 等, 促进炎症因子表达、诱导凋亡基因上调, 从而进一步加剧组织炎症和细胞死亡过程。

值得注意的是, 在生理状态下 ROS 亦发挥一定信号传导功能, 但在病理状态下, 过量的 ROS 积累超出了细胞内抗氧化系统 (如谷胱甘肽、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等) 的清除能力, 从而引起持续性氧化应激, 构成缺血再灌注损

伤的核心环节。

1.2 钙离子超载与兴奋性毒性

钙离子稳态的维持对神经元功能至关重要，而在缺血再灌注过程中，这一平衡被严重扰乱。脑缺血早期，能量代谢障碍导致钠钾泵和钙泵功能下降，细胞膜电位失衡。再灌注时，大量谷氨酸等兴奋性神经递质异常释放，并通过过度激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA receptor) 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA receptor)，造成大量钙离子 (Ca^{2+}) 流入细胞，引发钙超载。

细胞内钙离子超载是神经元损伤的另一核心机制。 Ca^{2+} 能激活多种钙依赖性酶，如钙激活蛋白酶 (calpain)、磷酸酶 (如 PP2B)、核酸酶等，这些酶类的异常激活将引发细胞骨架蛋白降解、核酸断裂和胞内信号通路紊乱。特别是 calpain 的激活，会切割神经元中多个关键结构蛋白，导致细胞结构破坏。

此外，钙离子超载严重扰乱线粒体功能。 Ca^{2+} 大量进入线粒体后，促使线粒体膜电位下降、通透性转换孔 (mPTP) 开启，线粒体释放细胞色素 C (cytochrome c)，激活凋亡信号通路如 caspase 级联反应，最终导致细胞程序性死亡。同时，受损线粒体将生成更多 ROS，形成与氧化应激之间的正反馈循环。

兴奋性毒性不仅仅是 Ca^{2+} 超载的结果，更与神经元电活动失衡、自由基损伤和炎症信号激活交织在一起，形成神经损伤的级联反应。抑制谷氨酸释放、阻断 NMDA 受体活性和维持 Ca^{2+} 稳态，已成为临床神经保护策略的重要方向。

1.3 神经炎症反应

神经炎症是缺血再灌注损伤中一个重要的继发性病理机制，其特征是在再灌注后免疫系统被异常激活，从而诱发一系列炎症级联反应。该过程起始于脑组织内免疫活性的增强，尤其以小胶质细胞 (microglia) 和星形胶质细胞 (astrocyte) 为主要参与者。缺血再灌注后，损伤相关分子模式 (DAMPs) 如 ATP、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 等释放，激活胶质细胞表面的 TLR4、NLRP3 等受体，诱导其进入活化状态。

活化后的胶质细胞会大量释放促炎因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素 6 (IL-6) 等，以及趋化因子如 MCP-1，这些炎症因子不仅在局部放大炎症反应，还通过调动外周免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞浸润脑组织，进一步加重损伤。这种免疫细胞的过度浸润常伴随血脑屏障 (BBB) 的破坏，使本应保护脑组织的屏障功能失效，引发脑水肿、氧化应激加剧及更多炎症因子的入侵。

神经炎症并非单纯的“免疫反应”，其与细胞死亡机制相互交叉。例如，炎症因子可通过 Fas/FasL 通路、TNF 受体相关因子 (TRAF) 等促进细胞凋亡。此外，炎症环境也促进线粒体功能受损与自由基产生，放大氧化应激和兴奋

性毒性。另外，慢性炎症还可能影响神经修复和功能恢复，延缓组织再生。

因此，靶向调控炎症反应，如抑制小胶质细胞活化、干预 IL- 1β 通路、增强抗炎因子 IL-10 表达等，已成为近年来脑缺血再灌注损伤治疗研究的热点之一。

2 神经保护剂的作用机制

2.1 抗氧化作用

在脑缺血再灌注损伤中，氧化应激是神经元受损的关键机制之一。多种神经保护剂正是围绕抗氧化作用这一靶点发挥治疗效能，主要通过清除自由基和增强细胞内天然抗氧化系统的功能，抑制自由基引发的氧化链反应，减轻细胞膜、蛋白质和核酸的损伤。

依达拉奉 (Edaravone) 是目前临床上广泛使用的自由基清除剂之一。它具有较强的脂溶性和水溶性，能迅速进入脑组织，捕获羟自由基等高反应性 ROS，从而减少脂质过氧化物的生成，保护细胞膜结构的完整性。研究显示，依达拉奉在脑缺血再灌注模型中能够有效降低脑梗死体积、减轻神经功能障碍，并已被用于治疗急性脑梗死等疾病。

天然抗氧化物质也受到广泛关注。黄酮类化合物如槲皮素、芦丁等，不仅具有直接清除自由基的能力，还能通过调节细胞信号通路，提高细胞对氧化应激的耐受性。它们能抑制脂质过氧化反应，稳定线粒体膜电位，并促进细胞抗凋亡能力。此外，茶多酚、花青素等植物提取物也展现出优异的神经保护潜力。

在细胞信号通路层面，核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 被认为是抗氧化应答的主调控因子。Nrf2 在氧化应激状态下从 Keap1 复合物中释放，转位至细胞核中，激活下游抗氧化酶基因的表达，如超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 合成酶等。近年来，一些新型药物被证实可通过激活 Nrf2 通路增强神经元的抗氧化能力，从而在缺血损伤中发挥显著的神经保护效应。

综合而言，抗氧化策略是缓解缺血再灌注损伤中不可或缺的重要途径，未来在此领域还将不断涌现靶向更精准、作用更持久的神经保护剂。

2.2 调控钙稳态与兴奋性递质

钙离子稳态失衡与兴奋性毒性是缺血再灌注损伤中导致神经元损伤和死亡的重要机制。大量研究表明，通过干预钙通道活动和谷氨酸介导的兴奋性毒性过程，可有效阻断神经损伤级联反应。

钙拮抗剂是一类能够阻断电压门控钙通道 (VGCC)，从而减少钙离子内流的药物。在脑血管疾病治疗中，尼莫地平 (Nimodipine) 和左旋氨氯地平 (Lomerizine) 被广泛应用于脑缺血及蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛缓解。这些药

物通过抑制钙离子进入神经元,有效缓解了缺血后的细胞内钙超载问题,从而减轻了钙依赖性蛋白酶的异常激活和线粒体功能障碍,起到一定的神经保护作用。

与此同时,阻断谷氨酸介导的兴奋性毒性也是保护神经元的重要策略。美金刚(Memantine)是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,它通过选择性阻断NMDA受体过度激活状态下的钙内流,而不干扰正常生理信号传导,因此具有较好的耐受性和安全性。美金刚在阿尔茨海默病治疗中的应用已有批准,在缺血性脑损伤模型中也显示出一定的神经保护作用。

值得关注的是,近年来研究发展出新型多靶点神经保护剂,这类药物不仅可以干预钙离子通道和NMDA受体,还能够同时调节谷氨酸的释放与摄取。例如,通过上调谷氨酸转运体(EAAT2)表达,促进谷氨酸从突触间隙的清除,减轻突触后神经元的过度兴奋。此外,一些候选药物还展现出抗炎、抗凋亡和抗氧化等综合效应,代表了未来神经保护药物研发的多靶点方向。

3 神经保护剂的研究进展

3.1 实验研究现状

动物模型研究已证明多种神经保护剂在脑缺血再灌注中具有明确疗效。例如,依达拉奉能在大鼠中显著减少梗死体积,改善行为学评分。也有研究指出,黄酮类抗氧化剂可通过调节PI3K/Akt通路提高神经元存活率。此外,干细胞分泌的外泌体中含有多种具有神经保护活性的miRNA,显示出一定的治疗潜力。

3.2 临床研究现状

当前已有部分神经保护剂在临床试验中展现出积极成果。例如,依达拉奉已在日本和中国等国批准用于急性脑梗死患者的治疗,能够延缓神经功能恶化,提高生活质量。另外,针对多靶点机制的新药如纳洛酮类、脑源性神经营养因子(BDNF)衍生物等正处于II期或III期临床试验阶段,但多数尚未达到广泛应用标准,仍需进一步验证其安全性与有效性。

3.3 中药复方的应用前景

近年来,中医药尤其是复方制剂在神经保护方面逐渐显现优势。复方丹参滴丸、天麻钩藤饮等在改善脑供血、抗炎抗氧化方面具备良好基础。现代药理研究证实,这些中药制剂含有多种活性成分,作用靶点多、协同效应强,为多机制损伤的干预提供了理论依据。

4 转化应用与发展趋势

4.1 个体化治疗策略的构建

不同患者的脑缺血再灌注损伤表现异质性强,统一药物治疗方案难以满足所有病理类型。因此,未来神经保护剂的应用应结合影像学评估、生物标志物筛查和分子分型技术,探索精准化和个体化的干预路径。通过人工智能辅助的药物筛选系统,可实现对不同药物组合的效能预测,从而制定个体最佳用药方案。

4.2 联合治疗策略的前景

神经保护剂在实际应用中往往需与血管再通治疗、血压控制、抗凝抗栓治疗等联合使用,才能发挥最优效益。联合用药不仅可提高疗效,还可降低单一药物的副作用风险。以依达拉奉联合溶栓治疗为例,临床数据表明其能显著提升血管再通后的神经功能恢复速度,缩短康复周期。未来还可尝试联合干预多条信号通路的多靶点方案,以期实现真正意义上的多机制协同保护。

5 结语

脑缺血再灌注损伤机制复杂,治疗难度大,对临床干预提出了较高要求。神经保护剂作为应对该类病理损伤的核心手段之一,近年来在基础研究和临床应用方面均取得了积极进展。无论是传统抗氧化药物、钙拮抗剂,还是新兴的多靶点调节分子、中药复方,其在减轻神经细胞凋亡、抑制炎症反应、稳定细胞内环境等方面均表现出显著潜力。

参考文献:

- [1] 张猛.腺苷预处理调控TGF- β 1/Smad3通路及sICAM-1表达对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护效应[D].新乡:新乡医学院,2024.
- [2] 陈春娇,段莉琴,严民力.益气活血通脉颗粒调控小胶质细胞表达MMP-9与TIMP1蛋白介导脑缺血再灌注损伤的作用机制[J].浙江临床医学,2024,26(6):795-798.
- [3] 冯慧聪,高娜娜,宋小峰.小檗碱调控TLR4/p38MAPK通路促进脑缺血再灌注大鼠神经功能恢复[J].锦州医科大学学报,2024,45(3):19-24.
- [4] 张燕硕.PAD4抑制剂通过调控TLR9表达影响小胶质细胞极化促进脑缺血再灌注后小鼠神经功能修复[D].郑州:河南大学,2024.
- [5] 苏醒麒,王晶,马迪,等.PKC在脑缺血再灌注后神经炎症中的调控机制[J].中国老年学杂志,2024,44(10):2536-2543.

作者简介:于书欣(1987-),女,回族,中国内蒙古锡林浩特人,硕士,从事缺血性脑卒中基础理论的研究。